

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 451/02

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/395



Behördeneigentum

DT 25 40 633 A 1

①1

Offenlegungsschrift 25 40 633

②1

Aktenzeichen:

P 25 40 633.1

②2

Anmeldetag:

12. 9. 75

④3

Offenlegungstag:

28. 4. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Neue quartäre N- β -substituierte Benzilsäure-N-alkyl-nortropinester
und Verfahren zu deren Herstellung

⑦1

Anmelder:

C.H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

⑦2

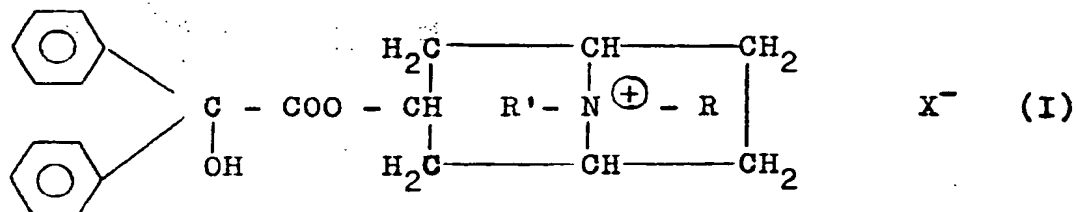
Erfinder:

Banholzer, Rolf, Dr., 6507 Ingelheim; Bauer, Rudolf, Dr.,
6200 Wiesbaden; Heusner, Alex, Dr.; Schulz, Werner, Dr.;
6507 Ingelheim

DT 25 40 633 A 1

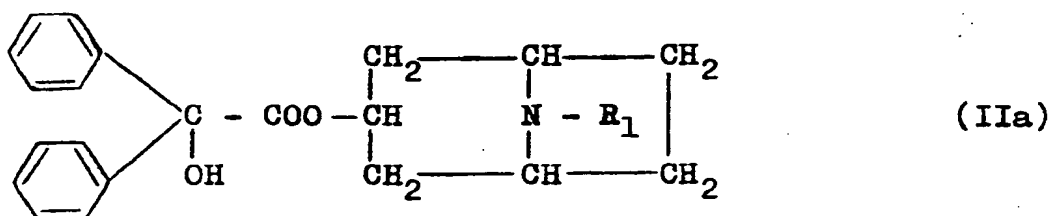
A n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen und R' eine β -Halogen- oder β -Hydroxyäthylgruppe oder R eine β -Halogen- oder β -Hydroxyäthylgruppe und R' eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei X⁻ ein pharmakologisch unbedenkliches Anion, vorzugsweise ein Halogenatom darstellt.

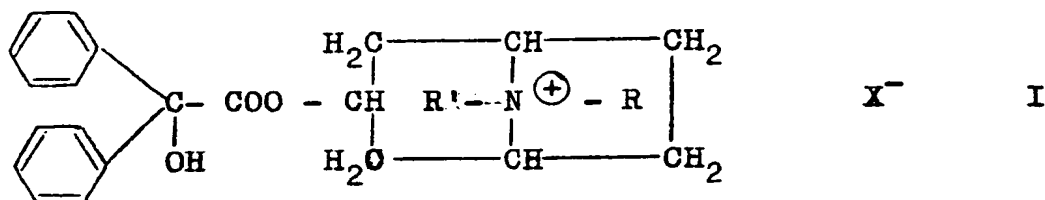
2. Verbindungen der allgemeinen Formel IIa



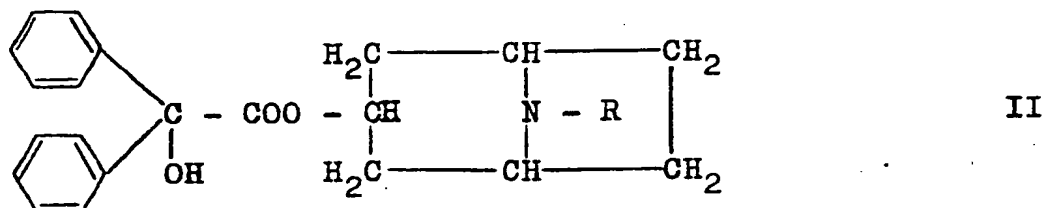
worin R₁ eine β -Hydroxy- oder β -Halogenalkylgruppe bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze, insbesondere mit einem pharmakologisch unbedenklichen Anion.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, R' eine β -Halogen- oder β -Hydroxyäthylgruppe und X^- ein pharmakologisch verträgliches Anion, vorzugsweise im Halogenatom, bedeuten.
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, R' eine β -Fluoräthylgruppe und X^- ein pharmakologisch verträgliches Anion bedeuten.
5. Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester-methobromid

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R, R' und X^- die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen zukommen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R die angegebene Bedeutung besitzt, umgesetzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



III

worin R' die oben angeführte Bedeutung hat und Y eine als Anion abspaltbare reaktive Gruppe bedeutet, umgesetzt, und die so erhaltene Verbindung erforderlichenfalls in ein Salz mit einem pharmakologisch verträglichen Anion überführt.

7. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Wirkstoff der allgemeinen Formel I.
8. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man einen oder mehrere Wirkstoffe der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in üblicher Weise formuliert.
9. Behandlung von Spasmen und Bronchospasmen, gekennzeichnet durch Verabreichung eines Präparates gemäß Anspruch 7.

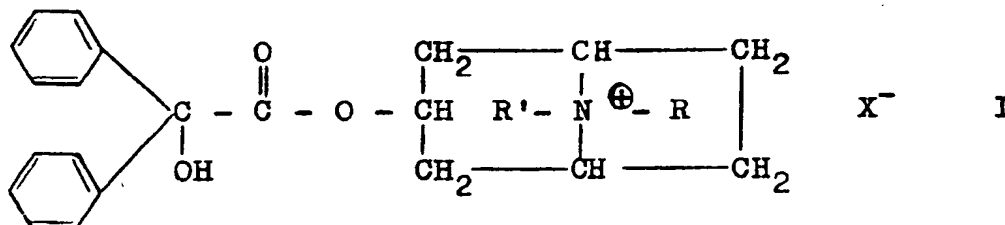
- 4.

C.H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM AM RHEIN

Neue quartäre N-β-substituierte Benzilsäure-N-alkyl-nortropin-

ester und Verfahren zu deren Herstellung

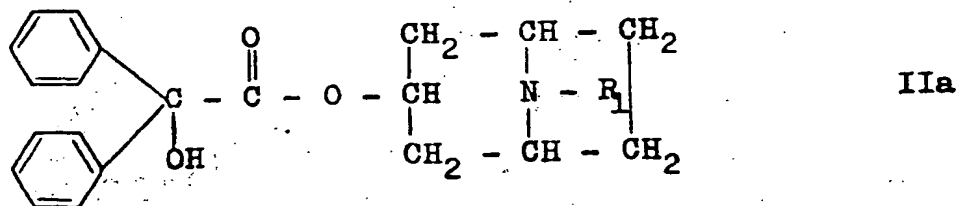
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen und R' eine β-Halogen- oder β-Hydroxyäthylgruppe oder R eine β-Halogen- oder Hydroxyäthylgruppe und R' eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei X⁻ ein pharmakologisch unbedenkliches Anion, vorzugsweise ein Halogenatom darstellt, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

709817/1081

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IIa

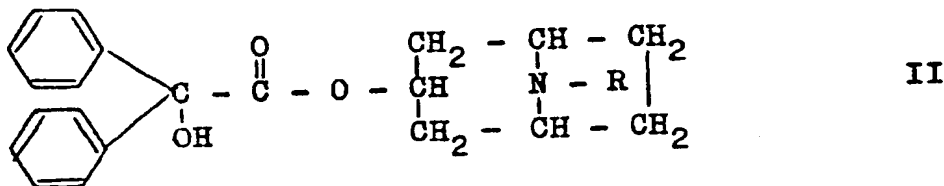


worin R_1 eine β -Hydroxy- oder β -Halogenäthylgruppe bedeutet, zur Herstellung der oben angeführten Verbindungen der Formel I.

Darüber hinaus betrifft die vorliegende Anmeldung die Säureadditionssalze der Tertiärverbindungen der allgemeinen Formel II, insbesondere solche mit pharmakologisch unbedenklichem Anion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können zweckmäßigerweise nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin R' die oben angeführte Bedeutung hat und Y eine als Anion abspaltbare reaktive Gruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder den Rest einer geeigneten Sulfonsäure wie Toluol- oder Methansulfonsäure bedeutet, und die so erhaltene Verbindung erforderlichenfalls in ein Salz mit einem pharmakologisch verträglichen Anion überführt. Die Herstellung der Verbindungen, worin R' ein β -Halogenäthylgruppe bedeutet, kann zweckmäßigerweise auch durch Halogenierung der entsprechenden Hydroxyverbindungen erfolgen.

- 8 -

- 6.

Die Quarternierung kann in einem organischen inerten Lösungsmittel wie Acetonitril, Toluol, Chloroform oder Aceton durchgeführt werden. Der geeignete Temperaturbereich liegt zwischen 0° und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II lassen sich herstellen durch Umsetzung von Benzilsäurenortropinester mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel IV

R - Y

IV

worin R und Y die oben angeführten Bedeutungen besitzen, unter den oben für die Quarternierung angegebenen Bedingungen. Gewünschtenfalls können auch hier wieder die β -halogenäthylsubstituierten Verbindungen aus den entsprechenden Alkoholen hergestellt werden. Sie lassen sich gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise in ihre Säureadditionssalze überführen.

Der Benzilsäurenortropinester ist bekannt und kann nach dem Verfahren von Pflieger e. a. Arzneim. Forsch. 17, 719 (1967) hergestellt werden.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Besonders wirksam sind die Isomeren, worin R eine Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, und R' insbesondere eine β -Fluoräthylgruppe bedeuten. Die Verbindungen sind besonders gut geeignet zur Behandlung von Spasmen und Bronchialspasmen sowie zum Einsatz bei überhöhter Magensekretion. Als Einzeldosis für die orale Anwendung kommt dabei eine Wirkstoffmenge von 5 - 350 mg in Betracht.

Die neuen Zwischenprodukte der Formel IIa sind ebenfalls wertvolle Pharmazeutika, insbesondere Spasmolytika.

709817/1081

- 4 -

Geeignete pharmazeutische Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, oder Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffekts, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden.

Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-Hülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker, sowie ein geschmackverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie 1-Hydroxybenzoate, enthalten.

709817/1081

- 8 -
- 8 -

Die einen oder mehrere Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln ein-kapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutral-fetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten, her-stellen.

Zur Behandlung bronchospasmolytischer Atemwegserkrankungen werden die Wirkstoffe in üblicher Weise zu Aerosolen verarbeitet und in Spraydosen (vorzugsweise mit Dosiereinrichtung) abgefüllt. Als therapeutische Einzeldosis kommt hier eine Menge von 5 - 300 γ vorzugsweise 20 - 150 γ in Frage, entsprechend einem Wirkstoff-gehalt von 0,007 - 1,0 %. Als bevorzugter Wirkstoff kommt hier das Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinestermethobromid in Frage.

Folgende Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie in ihrem Umfang zu beschreiben.

1. Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester-hydrochlorid
146,0 g (0,434 Mol) Benzilsäurenortropinester, 60,6 g (0,477 Mol) 2-Bromfluoräthan und 101,1 g (0,954 Mol) Natrium-carbonat werden in 1200 ml Acetonitril 10 Stunden unter Rühren und unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abdestillieren von Acetonitril wird der organisch-anorganische Rückstand in Wasser und Methylenchlorid auf-ge-nommen und die alkalische Wasserphase mit Methylenchlorid wiederholt extrahiert.

Die vereinigten Methylenchloridphasen werden über Natrium-sulfat getrocknet.

Nach dem Absaugen des Natriumsulfats wird mit Chlorwasser-stoff wie üblich das Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropin-

709817/1081

- 8 -
- 9 -

ester-hydrochlorid hergestellt.

Ausbeute: 131,3 g (91,2 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Methanol-Äther), Schmp. 209° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

2. Benzilsäure-N-β-fluoräthyl-nortropinester-methobromid

109,9 g (0,287 Mol) Benzilsäure-N-β-fluoräthyl-nortropinester (aus dem Hydrochlorid auf übliche Art und Weise hergestellt) werden in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 450 ml abs. Methylenchlorid und 300 ml abs. Acetonitril, gelöst und mit 136,1 g (1,433 Mol) Methylbromid bei Zimmertemperatur quarterniert.

Nach 3 Tagen wird das Kristallisat abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 50° C und einem Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 129,8 g (94,7 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Acetonitril), Schmp. 192 - 193° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

3. Benzilsäure-N-β-fluoräthyl-nortropinester-äthobromid

10,2 g (0,0266 Mol) Benzilsäure-N-β-fluoräthyl-nortropinester (aus dem Hydrochlorid auf übliche Art und Weise hergestellt) werden in 30 ml abs. Acetonitril unter anteilweiser Zugabe von 23,2 g (0,213 Mol) Äthylbromid unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung fallen mit fortschreitender Umsetzung allmählich weiße Kristalle aus. Nach 14 Tagen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Methylenchlorid gewaschen und bei 50° C und einem Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 9,2 g (70,2 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Acetonitril-Äther), Schmp. 215 - 216° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

709817/1081

4. Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester-butobromid

6,7 g (0,0175 Mol) Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester (aus dem Hydrochlorid auf übliche Art und Weise hergestellt) werden in 20 ml abs. Acetonitril mit 12,0 g (0,0875 Mol) n-Butyl-bromid unter Rückfluß erhitzt.

Innerhalb der dreiwöchigen Reaktionsdauer werden weitere 12,0 g (0,0875 Mol) n-Butylbromid zugegeben.

Nach beendigter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Acetonitril-Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 1,2 g (25,3 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Acetonitril-Äther), Schmp. 201 - 202° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

5. Benzilsäure-tropinester- β -fluoräthobromid

7,0 g (0,02 Mol) Benzilsäuretropinester und 2,8 g (0,022 Mol) 2-Fluoräthylbromid werden in 50 ml abs. Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Mit zunehmender Umsetzung fallen aus der Reaktionslösung Kristalle aus. Innerhalb der Reaktionsdauer von einer Woche werden weitere 2,8 g (0,022 Mol) 2-Fluoräthylbromid zugegeben. Nach beendigter Umsetzung werden die Kristalle abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen.

Ausbeute: 8,1 g (85,0 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Methanol-Äther), Schmp. 242 - 243° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

6. Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester- β -fluoräthobromid

7,3 g (0,02 Mol) Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester (ist literaturbekannt und kann analog Beispiel 3 bzw. Beispiel 10 hergestellt werden aus Benzilsäurenortropinester und Äthylbromid, Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester-hydrochlorid Schmp. 228° C (Zers.), weißer Kristalle aus Acetonitril) und

709817/1081

2,8 g (0,022 Mol) 2-Fluoräthylbromid werden in 50 ml abs. Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Aus der entstehenden Lösung fallen mit fortschreitender Umsetzung Kristalle aus.

Innerhalb der Reaktionsdauer von 2 1/2 Wochen werden weitere 5,6 g (0,044 Mol) 2-Fluoräthylbromid zugegeben. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Methylenchlorid gewaschen und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 6,7 g (68,1 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Äthanol), Schmp. 238 - 239° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

9. Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester-β-fluoräthylbromid

7,9 g (0,02 Mol) Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester (ist literaturbekannt und kann analog Beispiel 3 bzw. Beispiel 10 hergestellt werden aus Benzilsäurenortropinester und n-Butylbromid, Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester Schmp. 105 - 106° C, weißer Kristalle aus Acetonitril) und 2,8 g (0,022 Mol) 2-Fluoräthylbromid werden in 50 ml abs. Acetonitril unter Rückfluß erhitzt.

Innerhalb der Reaktionsdauer von zwei Wochen werden weitere 5,6 g (0,044 Mol) 2-Fluoräthylbromid zugegeben.

Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Aceton versetzt, das entstehende Kristallisat mit Aceton gewaschen und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 7,3 g (69,9 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Äthanol), Schmp. 214 - 215° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

10. Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-hydrochlorid

44,9 g (0,12 Mol) Benzilsäurenortropinester-hydrochlorid, 15,0 g (0,12 Mol) Bromäthanol und 25,4 g (0,24 Mol) Natriumcarbonat werden in 200 ml Acetonitril unter Rühren und unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 Stunden Reaktionsdauer werden weitere 7,5 g (0,06 Mol) Bromäthanol zugegeben.

Nach einer Gesamtreaktionsdauer von 6 Stunden wird nach Abdestillieren des Lösungsmittels der organisch-anorganische Rückstand in Wasser-Methylenchlorid aufgenommen und die alkalische Wasserphase mit Methylenchlorid wiederholt extrahiert.

Die vereinigten Methylchloridphasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

Das Natriumsulfat wird abgesaugt und das Lösungsmittel abdestilliert.

Der Destillationsrückstand kristallisiert und kann ohne Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet werden.

Ausbeute nahezu quantitativ.

Weißer Kristalle (Acetonitril), Schmp. 121 - 122° C

Auf übliche Art und Weise kann das entsprechende Hydrochlorid hergestellt werden:

Weißer Kristalle (Methanol-Äther), Schmp. 203° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

11. Benzilsäure-N-β-chloräthyl-nortropinester-hydrochlorid

11,0 g (0,026 Mol) Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-hydrochlorid werden in 50 ml Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt.

Danach wird das Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Destillationsrückstand zur Hydrolyse mit 30 ml Wasser versetzt. Nach Stehen bei Zimmertemperatur über Nacht wird das Wasser im Wasserstrahl-

709817/1081

Vakuum abdestilliert. Der Destillationsrückstand, der keine saure Reaktion mehr zeigen darf, wird aus Aceton-Äther umkristallisiert und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 9,5 g (82,7 % d. Th.) Hydrochlorid

Weißer Kristalle (Äthanol-Äther), Schmp. 227° C (Zers.)

12. Benzilsäure-N-β-chloräthyl-nortropinester-methobromid

1,6 g (0,004 Mol) Benzilsäure-N-β-chloräthyl-nortropinester (aus dem Hydrochlorid auf übliche Art und Weise hergestellt) werden in einer Lösung von 10 ml abs. Acetonitril mit 1,9 g (0,02 Mol) Methylbromid bei Zimmertemperatur quarterniert.

Nach 3 Tagen wird das Kristallisat abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und bei 50° C unter einem Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 1,8 g (90,9 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Acetonitril), Schmp. 194 - 195° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

13. Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-methobromid

5,0 g (0,013 Mol) Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester werden in einer Lösung von 20 ml abs. Methylenchlorid und 15 ml abs. Acetonitril mit 6,2 g (0,065 Mol) Methylbromid bei Zimmertemperatur quarterniert.

Innerhalb von 4 Tagen werden weitere 6,2 g (0,065 Mol) Methylbromid als Acetonitrillösung zugegeben.

Danach wird das Kristallisat abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 5,0 g (80,1 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Methanol-Äther), Schmp. 221 - 222° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

14. Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-äthobromid

10,0 g (0,0262 Mol) Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester werden in 30 ml abs. Acetonitril mit 5,7 g (0,0524 Mol) Äthylbromid unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung fallen mit fortschreitender Umsetzung Kristalle aus.

Nach 3 Tagen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Methylenchlorid gewaschen und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 6,1 g (47,4 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Acetonitril) Schmp. 212 - 213° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

15. Benzilsäure-N-β-chloräthyl-nortropinester-äthobromid

2,0 g (0,0041 Mol) Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-äthobromid werden in 10 ml Thionylchlorid 15 Min. lang unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Destillationsrückstand zur Hydrolyse mit 50 ml Wasser versetzt. Nach Stehen über Nacht wird die saure Lösung mit Methylenchlorid extrahiert und die Wasserphase mit Kochsalz gesättigt, wobei allmählich Kristallisation eintritt. Die Kristalle werden abgesaugt und bei 50° C unter Vakuum bei 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 0,5 g (24,1 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Acetonitril), Schmp. 205 - 206° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

16. Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-n-butobromid

9,5 g (0,0249 Mol) Benzilsäure-β-hydroxyäthyl-nortropinester werden in 25 ml abs. Acetonitril mit 34,1 g (0,249 Mol) n-Butylbromid unter Rückfluß erhitzt.

Nach 10 Tagen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Destillationsrückstand in Methyl n-

chlorid gelöst und mit Natriumcarbonat alkalisch gestelltem Wasser extrahiert.

Die mit Bromwasserstoffsäure neutralisierten Wasserphasen werden gefriergetrocknet und das resultierende Produkt aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (23,2 % d. Th.)

Weiß Kristalle (Isopropanol), Schmp. 102 - 103° C (Zers.)
Enthält Kristallalkohol.

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

17. Benzilsäure-N-β-chloräthyl-nortropinester-n-butobromid

4,8 g (0,0093 Mol) Benzilsäure-N-β-hydroxyäthyl-nortropinester-n-butobromid werden in 30 ml Thionylchlorid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abdestillieren von Thionylchlorid unter vermindertem Druck nimmt man den Rückstand in einem Gemisch von 100 ml Wasser und 20 ml Aceton auf und läßt zur Hydrolyse 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Man bringt dann mit Natriumcarbonat den pH-Wert auf 4 - 5 und destilliert das Aceton unter vermindertem Druck ab.

Die wässrige Lösung wird darauf mit Methylenchlorid mehrmals extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Methylenchloridphasen über Natriumsulfat wird das Methylenchlorid abdestilliert. Der Destillationsrückstand kristallisiert durch V rreiben mit Aceton. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 3,1 g (62,4 % d. Th.)

Weiß Kristalle (Isopropanol), Schmp. 205° C (Zers.)

Elementaranalys und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

18. Benzilsäure-tropinester- β -hydroxyäthobromid

12,0 g (0,0341 Mol) Benzilsäure-tropin ester werden in 100 ml abs. Acetonitril mit 8,5 g (0,068 Mol) Bromäthanol unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung fallen mit fortschreitender Umsetzung allmählich weiße Kristalle aus. Nach 6 1/2 Stunden werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und bei 50° C unter einem Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 15,6 g (95,9 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Methanol), Schmp. 256 - 257° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

19. Benzilsäuretropinester- β -chloräthobromid

9,5 g (0,0193 Mol) Benzilsäuretropinester- β -hydroxy-äthobromid werden in 70 ml Thionylchlorid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt.

Danach wird das Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Destillationsrückstand zur Hydrolyse mit 80 ml Wasser versetzt.

Nach 3 1/2-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird nach Klärung mit Aktivkohle die saure Lösung mit Natriumcarbonat auf einen pH-Wert von 5 - 6 gebracht und dann gefriergetrocknet.

Der Rückstand wird mit abs. Äthanol zur Entfernung von Natriumchlorid extrahiert. Durch Übersättigen mit Äther tritt Kristallisation ein.

Die Kristalle werden abgesaugt, mit einem Äthanol-Äther-Gemisch gewaschen und bei 50° C unter einem Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 7,8 g (79,0 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Äthanol-Äther), Schmp. ~ 100° C.

Enthält Kristallalkohol.

17.
Durch Auskochen mit Methylenchlorid Schmp. 154 - 155° C
Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen
dieser Verbindung.

20. Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester-β-hydroxyäthobromid

9,0 g (0,0246 Mol) Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester (ist
literaturbekannt und kann analog Beispiel 3 bzw. Beispi 1
10 hergestellt werden, siehe Beispiel 8) werden in 50 ml
abs. Acetonitril mit 6,2 g (0,0496 Mol) Bromäthanol unter
Rückfluß erhitzt.

Nach 4 Tagen Umsetzungsdauer wird das Lösungsmittel ab-
destilliert und der Destillationsrückstand mit Aceton auf-
gekocht. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Aceton
gewaschen und bei 50° C unter einem Vakuum von 12 mm Hg
getrocknet.

Ausbeute: 6,2 g (51,3 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Äthanol), Schmp. 216 - 217° C (Zers.)
Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen
dieser Verbindung.

21. Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester-β-chloräthobromid

4,9 g (0,01 Mol) Benzilsäure-N-äthyl-nortropinester-β-
hydroxyäthobromid werden in 30 ml Thionylchlorid 30 Min.
unter Rückfluß erhitzt.

Danach wird das Thionylchlorid unter vermindertem Druck
abdestilliert und der Destillationsrückstand zur Hydro-
lyse mit einem Lösungsmittelgemisch von 100 ml Wasser
und 20 ml Aceton versetzt. Nach Stehen über Nacht wird
das Aceton, nachdem mit Natriumcarbonat ein pH-Wert von
4 - 5 eingestellt worden ist, unter vermindertem Druck
abdestilliert und die trübe Lösung mit Natriumchlorid
gesättigt, wobei sich Kristalle abscheiden.

Die Kristalle werden abgesaugt und bei 50° C im Vakuum
von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 4,6 g (90,6 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Methanol-Äther), Schmp. 214 - 215° C (Zers.).
Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

22. Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester-β-hydroxyäthobromid

15,7 g (0,0399 Mol) Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester (ist literaturbekannt und kann analog Beispiel 3 bzw. Beispiel 10 hergestellt werden, siehe Beispiel 9) werden in 80 ml abs. Acetonitril mit 10,0 g (0,04 Mol) Bromäthanol unter Rückfluß erhitzt.

Nach 5 Tagen Umsetzungsdauer wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Destillationsrückstand mit Aceton aufgeköcht. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Aceton gewaschen und bei 50° C unter einem Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 12,5 g (60,4 % d. Th.)

Weißer Kristalle (Äthanol), Schmp. 223 - 224° C (Zers.)

Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen dieser Verbindung.

23. Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester-β-chloräthobromid

4,0 g (0,077 Mol) Benzilsäure-N-n-butyl-nortropinester-β-hydroxyäthobromid werden in 20 ml Thionylchlorid 35 Min. unter Rückfluß erhitzt.

Danach wird das Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Destillationsrückstand mit einem Lösungsmittelgemisch von 100 ml Wasser und 30 ml Aceton versetzt. Nach 24-stündigem Stehen wird das Aceton, nachdem mit Natriumcarbonat ein pH-Wert 4 - 5 eingestellt worden ist, unter vermindertem Druck abdestilliert und die wässrige Lösung, die mit Äther vorher extrahiert worden ist, mit Natriumchlorid gesättigt, wobei sich Kristalle abscheiden.

Die Kristalle werden abgesaugt und bei 50° C im Vakuum von 12 mm Hg getrocknet.

Ausbeute: 4,0 g (96,6 % d. Th.)

2540633

- 16 -

- AG -

Weiße Kristalle (Äthanol-Äther), Schmp. 217° C (Zers.)
Elementaranalyse und Spektren bestätigen das Vorliegen
dieser Verbindung.

- Pharmazeutische Zubereitungen -

709817/1081

Pharmazeutische ZubereitungenA) Tabletten

1 Tablette enthält:

Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester-hydrochlorid	0,25 mg
Milchzucker	85,75 mg
Kartoffelstärke	30,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<hr/> 120,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz wird mit der zehnfachen Menge Milchzucker intensiv verrieben. Man mischt diese Verreibung mit dem restlichen Milchzucker sowie mit Kartoffelstärke und granuliert mit einer 10 %igen wäßrigen Lösung Gelatine durch Sieb 1,5 mm. Trocknung bei 40°C. Das getrocknete Granulat wird nochmals durch Sieb 1 mm gerieben und mit Magnesiumstearat vermischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 120 mg

Stempel: 7 mm flach mit Teilkerbe.

B) Dragées

1 Dragéekern enthält:

Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester-methobromid	0,25 mg
Milchzucker	32,25 mg
Maisstärke	15,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	<hr/> 50,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz wird mit der zehnfachen Menge Milchzucker intensiv verrieben, mit dem restlichen Milchzucker sowie mit der Maisstärke gemischt und mit einer 15 %igen wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons durch Sieb 1 mm granuliert. Die bei 40°C getrocknete Masse wird nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat gemischt und anschließend zu Dragéekernen verpreßt.

Kerngewicht: 50 mg

Stempel: 5 mm gewölbt.

Die so hergestellten Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 85 mg.

C) Tropfen

Zusammensetzung:

Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester- äthobromid		0,0125	g
Saccharin-Natrium		0,3	g
Sorbinsäure		0,1	g
Äthanol		30,0	g
Herrenliköressenz (Haarm. & Reimer)		1,0	g
Dest. Wasser	ad	100,0	g

Herstellungsverfahren:

Man mischt die Lösung der Wirksubstanz und der Likör-
essenz in Äthanol mit der Lösung der Sorbinsäure und
Saccharin in Wasser und filtriert faserfrei.

1 ml Tropfenlösung enthält 0,125 mg.

709817/1081

D) Ampullen

1 Ampulle enthält:

Benzilsäure-N- β -fluoräthyl-nortropinester-
butobromid

0,25 mg

Weinsäure

150,0 mg

Dest. Wasser

ad

3,0 ml

Herstellungsverfahren:

In destilliertem Wasser werden nacheinander Weinsäure, Polyäthylenglykol und die Wirksubstanz gelöst. Man füllt mit destilliertem Wasser auf das gegebene Volumen auf und filtriert keimfrei.

Abfüllung: in weiße 3 ml-Ampullen unter Stickstoffbegasung
Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C.

E) Suppositorien

1 Zäpfchen enthält:

Benzilsäure-tropinester- β -fluoräthobromid

0,25 mg

Milchzucker

4,75 mg

Zäpfchenmasse
(z. B. Witepsol W 45)

1695,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die Verreibung der Wirksubstanz mit Milchzucker wird mit Hilfe eines Fintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Man kühlt auf 37°C ab und gießt in leicht vorgekühlte Formen. Zäpfchengewicht: 1,7 g.

F) Dosieraerosol

Benzilsäure-N-β-fluorathylnortropinester-
methobromid

0,007 - 0,7 %

Oberflächenaktiver Stoff z. B.
Sorbitantriobat

0,5 - 2,0 %

Monfluortrichlor- und Difluor-
dichlormethan 40 : 60

ad

100 %

Einzeldosierung je Betätigung

20 - 150 γ

- Ansprüche -

709817/1081

THIS PAGE BLANK (USPTO)